

### *Királis koronaéterek és komplexeik vizsgálata*

Huszthy Péterrel (BMGE Kémiai Tanszék) folytatott együttműködésünk keretében vizsgáltuk két királis koronaéter alapú állófázisok komplexképző tulajdonságait (2. és 10 közlemény).

#### **1. Foszforatomot tartalmazó királis koronaéterek és komplexeik vizsgálata.**

**1.1** Folytattuk a diaril-foszfinát- és diaril-foszfinsav-alapú királis koronaéterek vizsgálatát. Meghatároztuk a korábban előállított (15. közlemény) koronaéterek néhány típusának röntgenkrisztallográfiai szerkezetét. A legtöbb oldószerben a foszfinátok és foszfinsavak exciton csatoláson alapuló elektronikus cirkuláris dikroizmus (ECD) spektrumot mutatnak. A királis foszfinsavak acetonitrilben felvett ECD spektrumában exciton csatolás nem figyelhető meg. Ezt dimerizációval magyaráztuk, amit a röntgenkrisztallográfiai vizsgálatok alátámasztottak (25. közlemény).

**1.2** Elkezdtük a foszfinát- és foszfinsav-alapú királis koronaéterek enantiomer-megkülönböztetésének vizsgálatát. A Huszthy Péter és munkatársai (BMGE, Szerves Kémiai Tanszék) által szintetizált új koronaéterekben nemcsak 18-, hanem 21-tagú makrogyűrű is található és a metil- vagy oktil-szubsztituensek a benzolgyűrűket összekapcsoló foszforatomtól távolabb kapcsolódnak a gyűrűhöz. Az új etil-foszfinátok és foszfinsavak térszerkezetét ECD spektroszkópiával jellemeztük. Az (S,S)-18-korona-6 etil-foszfinátok ECD spektruma tükörképi viszonyban van az (R,R)-18-korona-6 etil-foszfinátok (15) spektrumával a kiralitáscentrumok ellentétes konfigurációja miatt. A sávok kevésbé intenzívek, aminek az az oka, hogy a kiralitáscentrumok távolabb (5-ös helyett 6-os helyzetben) kapcsolódnak a makrogyűrűhöz. Az  $^1B_b$  exciton couplettek is kevésbé intenzívek. Vizsgáltuk két 21-korona-7 etil-foszfinát ECD spektrumát is, a makrogyűrű metil- ill. oktil-szubsztituensei 5-ös helyett 6-os helyzetben helyezkednek el a foszforatomhoz képest. A foszfinátok exciton csatolást mutatnak a legtöbb oldószerben, az  $^1B_b$  couplettek intenzitása hasonló. Az ECD spektrumokat az aromás kromofórok és a 6-os és 17-es helyzetben található kiralitáscentrumok határozzák meg.

A négy foszfinsav szintén hasonló spektrumokat mutat, amelyek viszont eltérnek az etil-foszfinátokétól. A 6-metil-18-korona-6 foszfinsav ECD spektruma egyetlen intenzív pozitív sávot mutat 205-210 nm között, míg a 6-oktil-szubsztituált 18-korona-6 foszfinsav ECD spektrumában három sáv található 210 nm alatt, amelyet egy széles

negatív  $^1L_a$  sáv kísér  $\sim 227$  nm-nél. A 21-korona-7 foszfinsavak hasonló spektrumot mutatnak, de a három kis-hullámhosszúságú sáv intenzitása gyenge.

A szintézisek és ECD spektroszkópiai vizsgálatok elsődleges célja az új koronaéterek enantiomer-diszkriminációs képességének feltérképezése volt. A vizsgált molekulák az  $\alpha$ -(1-naftil)-etilammonium-perklorát (1-NEA) és az  $\alpha$ -(2-naftil)-etilammonium-perklorát (2-NEA) voltak. Az oldószer – mint korábban – acetonitril volt, a koncentrációarány pedig 1:1. A foszfinsavak határozott komplexképző tulajdonságokat mutattak 1- és 2-NEA-val szemben, a heterokirális komplexálás volt kifejezettebb [pl. (S,S)-foszfinsav és (R)-1- ill. R-2-NEA]. Ezzel szemben az (S,S)-etil-foszfinátok elhanyagolható vagy gyenge komplexáló képességet mutattak (S)-1-NEA vagy (S)-2-NEA bázisokkal szemben. Enantiomer szelektivitásról sem beszélhetünk.

Vizsgáltuk a koronaéterek fémionkötő tulajdonságait is, ezek a kutatások is folyamatban vannak.

A királis koronaéterek ECD spektrumát több oldószerben is felvettük, ami 8 vegyület esetében jelentős munka volt, nem beszélve az enantioszelektivitás vizsgálatáról (1:1 arány esetén koronaéterenként négy spektrumfelvétel, 8 koronaétert vizsgáltunk). A kísérletek lényegében befejeződtek, a közlemény megírása folyamatban van, eredményeinkről egy poszteren számoltunk be.

## **2. Transzlokációs peptidek szintézise és peptid-oligonukleotid konjugátumok sejtpenetrációs tulajdonságainak vizsgálata.**

Vizsgáltuk a peptidek és oligonukleotidok kölcsönhatását ECD spektroszkópiával. Előállítottuk transzlokációs peptidek egy sorozatát (4. közlemény). A francia kutatókkal (Claude Malvy professzor csoportja, Gustave Roussy Institute, Párizs) együttműködésben készült második közlemény 2009-ben jelent meg (19).

## **3. Antitumor hatású enkefalin analógok ECD spektroszkópiai vizsgálata.**

A horvát partner (S. Horvat és munkatársai) által kezdeményezett számítógépes szerkezet-hatás vizsgálatokat ECD spektroszkópiai mérésekkel támasztottuk alá (21).

## **4. Elektronikus cirkuláris dikroizmus (ECD, CD) vizsgálatok**

**4.1** Hazai és nemzetközi együttműködés keretében tanulmányoztuk peptidek és foszfopeptidek ECD spektrumát (3, 9, 11 és 14. közlemények). Nemzetközi

együtműködésben ECD spektroszkópiával vizsgáltuk az  $\alpha$ -laktalbumin  $\text{Ca}^{2+}$ -kötő tulajdonságait (1. közlemény).

**4.2** Hazai (6. közlemény) és nemzetközi együtműködés (5. és 6. közlemény) keretében vizsgáltuk  $\beta$ -aminosavat tartalmazó peptidek és pszeudokanyarok ECD spektrumát. Vizsgáltuk fluorozott vegyületek ECD spektrumát is (7. közlemény).

#### **5. *Vibrációs cirkuláris dikroizmus (VCD) spektroszkópiai vizsgálatok.***

2004-ben került sor a GVOP-KMA (GVOP-3.2.1-2004-04-0345/3.0) pályázati forrásból beszerzett Bruker VCD spektrométer üzembehelyezésére. A Magyarországon unikális műszert alkalmaztuk a peptidek és fehérjék konformációs szűrésére, valamint ciklopeptidek és peptid-mimetikumok abszolút konformációjának, továbbá királis molekulák enantiomerjei abszolút konfigurációjának meghatározására (8. közlemény).

**5.1** Nemzetközi és hazai együtműködés keretében (ELTE Szerves Kémiai Tanszék és Bielefeldi Egyetem Kémiai Tanszék, valamint SZTE Gyógyszerkémiai Intézet) vizsgáltuk lineáris és gyűrűs  $\beta$ -aminosavakat tartalmazó ciklopeptidek szerkezetét ECD, FT-IR és VCD spektroszkópiai módszerekkel. Amino-ciklopentánkarbonsavat (*cisz*- és *transz*-Acpc és -Achc) tartalmazó ciklopeptidek térszerkezetét vizsgáltuk NMR spektroszkópiai, számítástechnikai és VCD spektroszkópiai módszerek segítségével. A *transz*-Acpc és *transz*-Achc modellek esetében az NMR és VCD spektroszkópiával meghatározott szerkezetek jó egyezést mutattak (28). A *cisz*-Acpc és *cisz*-Achc modellek szerkezetvizsgálata folyamatban van.

#### **5.2 Diródium komplexek spektroszkópiai vizsgálata.**

Előállítottunk királis ligandumot [N-benziloxikarbonil-L-fenilalanint] ekvatoriális helyzetben tartalmazó diródium komplexeket ( $[\text{Rh}_2\text{L}_n(\text{AcO})_{4-n}]$ ,  $n=1-4$ ,  $\text{AcO}=\text{CH}_3\text{COO}$ ). Sikertült HPLC kromatográfiával szétválasztani az 1-4 ligandumot tartalmazó komplexeket. ECD spektroszkópiával jellemeztük a komplexek térszerkezetét (17. közlemény). Az egy királis ligandumot tartalmazó diródium-komplexek szerkezetét VCD spektroszkópiával vizsgáltuk (26). Ez a munka úttörő jellegű a vizsgált  $\text{Rh}_2$ -származék és az alkalmazott VCD módszer, valamint a spektrumszámítások tekintetében is.

#### **6. *VCD spektroszkópián alapuló együtműködések.***

2008-ban több hazai kooperáció is elkezdődött, amelyekben a Kiroptikai Szerkezetkutató Laboratórium VCD spektroszkópia alkalmazásával vett részt. Az ELTE

Kémiai Intézet munkatársaival folytatott együttműködések érdemelnek kiemelt figyelmet. A mátrixizolációs technikán alapuló 12. 16. és 18. közlemény már 2008-ban megjelent. A vizsgált modellvegyületek között található az acetil- $\beta$ -homoPro-NHCH<sub>3</sub>, amely pszeudo- $\gamma$ -kanyar képező elemet tartalmaz (24), és a gyűrűs  $\gamma$ -turn modellvegyület (27, ennek a közleménynek nincs külső társszerzője). A VCD spektroszkópián alapuló együttműködések KSZL koordinátora Vass Elemér, a külső résztvevők között nemcsak intézeti (24), hanem külföldi (20) és szegedi kutatók is vannak (22).

#### *7. Kiralitás generálásának vizsgálata*

HPLC módszerrel vizsgáltuk a D,L-alanin-karboxanhidrid oligomerizációja során fagyasztás hatására bekövetkező enantiomerdúsulást (13. közlemény).

Az OTKA T049792 támogatásával folytatott kutatások legnagyobb eredményének a VCD spektroszkópia széleskörű hazai és nemzetközi alkalmazását tekintjük (4. és 5. pont). A műszer tudomásunk szerint unikális, legnagyobb előnye az abszolút konfiguráció és/vagy abszolút konformáció meghatározása. Figyelmet érdemel a királis koronaéterek szisztematikus vizsgálata (1. pont), valamint a VCD spektroszkópia és mátrixizolációs technika együttes alkalmazása (6. pont).

Huszonnyolc közleményünk jelent meg nemzetközi kémiai vagy biológiai folyóiratban.